

深部病変の放射線照射への寄与

Beiträge zur Besrahlung tiefliegender Prozesse

Dessauer F. Mediz Klin 1:526-29, 549-52, 1905

緒言

新生物、特に悪性腫瘍のX線治療成功例の報告が、日に日に増加している。特に表在性皮膚病変の成績は良好で、中には驚くべき結果もある。しかし、深在病変の報告については、ある種の条件下ではX線の効果が分画組織を超えて現れることが知られている。例えば乳癌の治療において、脾性白血病を生じた例(Lassera)がある。

新しい治療に失敗はつきものではあるが、この失敗は特に物理学的な基礎の不確実性に起因している。現在のところ、照射方法の一般的な基準は存在しない。もちろんHolzknechtのクロモラジオメーターは、放射線治療における最も重要な技術的進歩であり、これによって表在性皮膚病変に一定の均一な照射が可能となつたが、深在性病変については適用できず、医師の独自の判断、経験によっているのが現状である。

深部病変の照射に線量測定法がなく、体内臓器に照射する治療X線量を知ることができないという事実が、深在病変、特に癌腫、肉腫の治療のすべての試みの障害となっている。一見すると、深在臓器に、皮膚や分画層を通してその途中にある層に障害を与えることなく、特に皮膚に火傷を起こすことなく、十分な線量を照射することはできないように思える。

事実、たとえば白血病の治療に際して、皮膚に色素沈着が見られたこと、すなわち皮膚炎の初期徵候がみられたことから照射を中断したという報告がある。治療的に十分量のX線を中間層を障害することなく深部臓器に照射することは可能かという、基本的かつこの分野の将来を担う問題は、未だ検討されていない。

本研究では、2つの事を試みている。まず第1に、物理学的な事実をもとに、深在病変に対する効果的な照射量、および照射量と実験との関連を明らかにすることである。そして照射線量を推定する基礎を求め、しばしば報告されている線量の不正確性を防ぐことである。しかし主たる目的は、臨床報告例と物理学的研究結果をもとに、皮膚や介在組織、同じ深さにある健常組織を障害することなく、深在病変に十分な放射線を照射して何らかの効果を得られるか否かという問題に物理学的観点からアプローチすることである。

物理学的な条件から得られる知識をもとにすると、従前の方針に原理的な変更を加えることにより、このような疾患にも奏効する余地が期待できる。

I. 線量

X線照射、放射性物質の効果が、その放射線の放出に帰せられるものであり、同時に起こる蛍光効果、静電効果、温熱効果は無関係であるということは、現状では確立されている。しかしながら不明なことは、これを如何に利用するかという点である。

GoldsteinとHolzknechtによる、X線や放射性物質からの光線は、透過する体内で紫外線を放出するという仮説は考慮に値する。紫外線は生体作用を有する媒体である。Holzknechtによると、X線は体内で作用する紫外線の放出点を生成する担体にすぎないという。照射された体内の二次放射線が重要な役割を果たすことは確実と思われるが、この二次放射線は均一ではなく複雑なものである。X線は体内で紫外線を発生するが、陰極線、散乱X線も発生する。放射性物質も同様に、照射領域内でこのような複雑な二次放射線を発生する。しかし、紫外線以外にも二次陰極線やX線が細胞に直接作用することを否定するものはなにもない。Holzknechtの説によるのであれば、放射線の作用を、紫外線の強い化学的効果に帰すことになる。

しかし、放射線の作用は複雑で、放射線の成分は一次線の性質に依存しており、一次線の透過性によって変化するため、治療効果をもつ媒体の評価は非常に難しい。そしてこれはさらに管球、すなわち実験による外部条件に依存している。硬い管球は、非常に強い、透過性の大きい二次放射線を生成することが知られている。しかし、透過線の化学的作用が小さいことから示唆されるように、同時に発生する陰極線、紫外線量は非常に少ないとと思われる。

従って、放射線はその透過力に応じて細胞に対して異なる作用を有することは、少なくとも否定できない。これは、生体作用に明らかに重要な二次線の組成が、透過性によって異なるという事実に基づくものである。

このことは、完全に正確な線量測定は現状では不可能であることを意味する。おおまかな症状で判断し、これを補正するためにある程度既知の関係性を利用するにとどまるところで満足せざるを得ない。実際には、X線が直接的あるいは間接的二次線の主たる媒体である

このような状態であり、また真空内の高圧電流によるX線の生成は数多く(おそらく数百個、重要なもののだけでも数十個)の因子に依存しており、これが同時に影響を及ぼして放射線の量、質を左右していることから、これらの因子のひとつあるいはいくつかをもって

放射線量の基礎とすることは不充分であり、明らかに誤りである。

一方、論文の中には「電流3アンペアで照射」「水銀断続器を使用」「コイル火花間隙35cm」などの記述が繰返し登場する。確かに、このような情報は不可欠であると主張する著者も見受けられる。しかしこのような情報にはほとんど価値がない。これらの因子はX線照射にある程度重要なものであるが、その他にも同じくらい重要な多くの個別あるいはグループ因子があり、その変動により放射線が100%も1000%も変化するからである。

言い換えれば、火花間隙35cm、主電流3アンペア、水銀断続器の条件でも、様々な管球を備え、これらの因子以外に設計や運用条件が異なる装置100台を動かせば、それぞれが異なる量の放射線を発生し、同じ疾患でも異なる反応が現れることになる。このような情報が全く役立たないことは明らかである。これらは、実際にはありえない正確性をあるかのように見せかけ、誤解を招き、危険であり、全体を損なうものである。X線照射による反応は、アンペアや火花間隙長によるのではなく、放射線そのものによって起こるものである。この唯一決定的な放射線量は、実験環境における多くの因子に依存しており、医師は決定することができず（一部は設計者しかわからない）、ひとつあるいは複数の因子、電流値などは意味を持たない。著者の知る限り、クロモラジオメーターの発明以前に、正確な線量の概念を導入しようとしたのはKienboeckのみである。彼は、X線発生装置から始めて、重要と思える装置因子、電源、電気回路、管球、照射条件（距離）などを定め、これらすべての因子が照射結果として表示できるようにした。しかしこの方法は、その複雑さのために利用されなかっただけでなく、重要と考えられる放射線量を大きく上下させうる内部構造に関連する因子も無視せざるをえなかった。クロモラジオメーターの価値は、X線管球の放射を制約するこのような問題をすべて克服して、放射線の影響を直接測定できることにある。従って、これは皮膚疾患の照射にも非常に有用である。しかし、深在腫瘍、深在病変には適用できない。ひとつには、試験片を体内に置けないためであるが、この場合前述のように放射線の質が大きな役割を果たすが、クロモラジオメーターの線質へ依存性が細胞とおそらく異なるためである。

皮膚病変の場合は、透過性が低く皮膚に吸収される放射線だけが作用するので、その化学的作用は試験片の場合とほとんど同じである。しかし、深在病変の場合は、皮膚に変化を起こすことなく透過光線で深部に作用させることが重要となる。これはおそらく別の問題である。透過性の小さい線質の放射線が、クロモラジオメーターが基盤とする強力な紫外線を発生するのであれば、強い散乱二次放射線を発生することになる。既に述べ

たように、このような放射線の作用は他と異なる事が予想される。

しかし、このような仮説はともかくとして、試験片を臓器内に置くことができないという時点で、クロモラジオメーターをこのようないい疾患に使うことはできない。クロモラジオメーターを皮膚の上に置き、深在臓器の距離を勘案して内部の反応を推定するという考えが当然あるが、内部の作用が表面の作用との程度同じかという点については、症例毎に線質、すなわち放射線の透過性によって異なるので実際的ではない。軟らかい管球の場合は、大部分最表層で吸収され、適当な条件であれば深部でも表面と同程度に作用するという可能性については後述する。実際には、この2つの大きな隔たりのある作用の両極端間を往々來することになり、試験片を表面に置いても結論は得られない。従って我々の場合、クロモラジオメーターは放棄せざるを得ない。同様に、電流値、コイルなどの情報も、重要な放射線量については全く役に立たない。他のすべて因子ができる限り正確に列挙しても、なお不正確である。非常に多くの因子があり、放射線量が依存していても観測不能な因子もある。正確に同じ機能、同じ電源、同じ管球を備えた完全に同じ装置標準装置を使うという実際には不可能な方法に依らなければならないが、それでも管球は、メーカーの努力があつてもそもそも不均一であり、次第に不均一になってゆくものなので、これは不可能である。従って、このような誤解を与える表現が、いずれ論文から消えることを願うのみである。しかし、より良い方法はないであろうか？

まず確実なことは、我々は現在、深部照射における正確な線量測定法を持たないことである。これは放射線作用の本態が分からぬからである。さらに確実なことは、作用の強さが照射強度に依存していることである。しかし、唯一決定的な照射強度は複雑なものである。単に照射の量だけでなく、既に見たように照射の質、すなわち透過性に依存しており、これにはおそらく二次放射線の比率も関わっている。従って、我々は概値、良く言えば概略情報で満足しなければならないが、これは当然のことながら確実な基盤の上に立つ必要がある。正確な計測値がなければ、自然科学において正確な計測が不可能な場合に行なう方法、すなわち可能な範囲で最も正確な記述を行なう必要がある。

我々は、放射線強度が依存する多くの因子の中のいくつかを記述するのではなく、強度そのものを記述するのであり、これは実際には難しいことではない。

まず、装置を設定して、管球が完全に目視的に一定に発光するように、純粋な（閉塞誘導を起こさない）分光を発生させる。この目視的な定常状態がえられたところで、この輝度が1次元方向のスタート地点となる。周波数、二次放射線に関する事項はまずは無視する。

さらに、これは既に良好な分光という条件に含まれているが、発光が少なくとも半時間にわたって、管球が過熱したり、線質が変化しないように長時間発光するものとする。

以上が機器に求められる点である。すなわち、管球が長時間にわたり、目視上完全に一定の状態で、過負荷なく、線質に変化することなく発光することである。この条件でただ行なうべきことは、ひとつは放射線の質の記述、すなわち概略の硬さ、そしてもうひとつは放射線の量の記述である。放射線の量は、可能な限りこの2つの面から記述すべきである。もちろん線量自体について、距離、時間、症例の状態、被写体の構成についても記述する必要がある。

いまや唯一の問題は、特定の条件下で放射線の2つの要素をいかに簡単に記述できるか、放射線の質(透過力)、強度に基づいて、これをいかに適切に表示するかである。そしてこれは決して難しいことではない。

放射線の透過力に応じて、硬、中等硬、中等軟、軟とする分類は良く知られている。しかしもちろん不正確で、個別的である。従って、より正確な表現が必要である。「X線管は硬いものを使用し、体重150ポンドの患者の骨盤の後ろで、透視板にはあきらかな輪郭は識別ないが、なお蛍光が認められる」といった記述から、ある程度経験のある者ならば、管球の硬度についてそれなりの情報が得られる。しかし、これは不充分である。Walter, Benoistらの透過線計測法があるが、診断目的にはあまり大きな意味がないと考える。均一性を得るために、Walterの方法がよいと考えられる。これは、十分暗順応した目で、対陰極から2cmの位置で一定の、しかしあまり明るすぎない蛍光を発する管球を観察し、照射前後の透過性を評価する方法である。

強度、すなわち放射線の量については、蛍光板の輝度から、全く正確というわけではないがある程度知ることができる。

ここでは、透視板の輝度を「非常に明るい」「明るい」「中等度」「暗い」とする程度で十分である。「中等度の蛍光板輝度で、順応した眼から60cmの距離で、体重150ポンドの患者の胸部で心陰影がなお識別できた」といった表現ができればなお良い。このような輝度の評価は再現性があるが、まだ正確とはいえない。そこで、優秀な技術者Boasが早くから提案している物理的計測法に如くものはない(私信による)。この方法では光度計により、輝度を非常に正確に測定できる。この光度計は、蛍光版の計測用に作られている。しかしその製作は、もちろん後のことになる。

この可及的正確な記述により、放射線の硬度、強度を実験や臨床の照射に応用できる。この情報が正確に使える限りは、硬度計と光度計を参照るべきである。

そうでない場合は、蛍光版の輝度による透過性および強度で代える。こうして現状において、深部照射における最も信頼できる指標を手にすることができ、さらにその結果から原因に遡って、特に照射効果と線質の関係、二次放射線との関係を明らかにすることができます。

例として白血病を照射することを考える。焦点皮膚間距離30cm、照射時間25分、管球の発光は一定で、閉塞誘導がないものとする。管球に明らかな温度上昇はなく、照射中に線質は変化しないものとする。放射線の記載：管球は高硬度、Walter段階で最高度(透視で手の骨が非常に淡く透明に見え、軟部との区別が不明瞭な状態)。蛍光版の輝度は中等度。光度計の表示は…

照射前後の硬度に変化はない。

このような情報は、アンペア値、断続器の種類、火花間隙長など、作用媒体の強度と無関係な因子の記述とは全く異なる、非常に信頼性のあるものである。この線量表現は、再現しうるものである。

この部分の重要な点をあらためて要約すると、深在臓器の放射線量を考えるに当たってまず重要なことは、放射線作用の媒体は熱や静電気ではなく、X線あるいはベクレル線そのものであると考えることである。もちろん透過組織から発生する複雑な二次放射線が重要な役割を果たすことに疑いはない。しかし、作用の媒体はX線であることから、線量を論ずるにあたって、非常に多くの因子があり事実上すべてを知ることはできない使用装置に関する情報は無関係である。火花間隙長、電流値などに関する情報は、線量に関しては無意味であり、その意義は疑問である。皮膚照射では重要なクロモラジオメーターも、深部照射には問題外である。正確な線量を知ることはできないので、可及的正確な線量の記述で満足する必要がある。すなわち、硬度計と光度計から得られる線質(透過性)、強度(放射線量)である。問題となるのは、照射強度であるからである。これと、照射距離のような外因ののみが、線量の基盤となる。そして最後に、X線の線質が、計測値のみならず二次線の混合率にもおそらく影響しており、硬度が異なると作用も異なるであろうことを忘れてはならない。もちろん、これは提案した線量測定法に基づく観察の積み重ねで明らかとなるであろう。

II. 方法

健常組織、病的組織に対するX線照射の効果については、全体的な症例分析や個々の症例から、一定の選択性があることが知られている。実際には「健常」「病的」を区別できずしばしば重なり合う。これまでの経験から、既に観察された、あるいは今後観察されるであろう例外を除けば、幼若細胞ほど照射の影響を受けやすい。異なる成熟度の細胞を有する人体に均一に照

射すると、まず幼若な細胞にX線の効果が現れる。成熟、安定した細胞はかなり遅くなってから反応する。

これが選択的作用の基礎で、これにより同時、同程度に照射した組織が、周囲の健常組織に全くあるいは軽度の影響を及ぼすだけで、改善あるいは時に治癒することには驚かされることがある。照射成績のよい癌腫を含む多くの病変は、一定の疣贅型をとらず不安定な形状のまますぐに崩壊するような細胞塊を形成する。一般に、また特定の腫瘍を考えると、不安定な細胞は同系の正常な成熟細胞よりも放射線の影響を受けやすいといえる。

この現象の由来は、この分野の他の多くの問題と同じく現時点では不詳である。しかし、組織の細胞質成分が放射線エネルギーにより敏感であるためと思われる。現状ではそれよりも、この選択的作用と放射線の性質に関係があるか、二次放射線の量が関係するか、という問題の方が取り組みやすくまた重要である。

非常に多くの症例から考えると、透過性の高い放射線は、軟らかい管球の透過性が低いX線に比較して明らかに強い選択的作用をもつと思われる。大きな化学作用、紫外線を豊富に含む二次放射線は、治療効果を有する同時に、健常組織には危険と思われる。一方、特に初期の報告では、非常に硬い(透過性の高い)管球を使用し、副作用なしに所望の結果を得たという報告が多く見られる。これは物理学的には理解し難い。軟らかい管球からの放射線は最浅層、特に強靭、高密度のしばしば健常な組織でほとんど吸収される。この場合は、吸収される放射線量に応じて非常に有害な作用が発生する。これに対して透過性の高い放射線は、より均一に組織を透過し、密度、吸収力の影響を受けない。

透過性放射線は非常に均一で、層の位置(管球からの距離)に依存せず、さらにこの均一性は放射線の広範な反射、すなわち組織自体の内部での大きな散乱線によりさらに増強される。同じ放射線に対して、幼若細胞と成熟細胞の反応が実際に異なるのであれば、これは放射線が均一に照射される場合に最も顕かな形で現れると考えられる。そしてこれは、化学的反応が軽度で、密度にあまり依存しない放射線、あらゆる方向に放射される散乱線の場合で、隣接する層も(密度が大きく異なる限り)均一に照射される。

この透過性光線が前述の選択的作用の性質を示すと仮定することは、この仮定を大きな不信、反論をもって否定的に扱うよりも、本研究の目的には適うものである。自然科学一般において、また物理学と医学の境界領域においても、願望が思考を左右しないように留意しなければならないことはもちろんである。しかし、透過性の高い光線の、その特性あるいは二次放射線の混在による選択的作用が、軟らかい管球の放射線にくらべて特に大きいという問題を完全に否定するのであれ

ば、少なくともこの点を確実にする必要がある。すなわち、「最も均一に照射する場合、異なる細胞における反応の差異(選択的作用)が最も明瞭になる」ことである。これは硬い管球の、非常に透過性の高い、非常に二次放射線が多い場合である。ここで未解決であるが、その重要性から言及しなくてはならない問題は、均一な照射によってこの差異をもって、健常組織に影響したり少なくとも障害せずに疾患、特に腫瘍を、治療できるかという点である。必ずしもそのようにならないことは確かである。しかし、過去の症例報告にもあるように、このような病態が存在することも確かである。そして最後に、選択的効果として知られるこの差異は、多くの場合大きな障害を来たさずに改善、寛解を得るに十分であることも確かである。いずれにせよ、十分な臨床応用の余地がある。このように、めざすべきことは、病変部と健常部に対する選択的作用ができるだけ達成できるように、深在する適切な病変に対して、体内的病変部位を必要深度まで均一に照射することである。

逆に言えば、深在病変、たとえば腹部の癌に照射して、管球に近い皮膚、間存する健常組織が病巣よりも多くの放射線を受けるのであれば、腫瘍に奏効する見込みはほとんどあるいは全くない。病変に十分な照射線が当たる前に、管球に近く、化学的により効果が大きい軟らかい放射線を吸収する皮膚に火傷がおこり、間存層を障害するからである。現在のところ、放射線が均一で、病巣が浅層と同程度に照射されるように装置を設定すると、適切な症例であれば選択的作用が発揮されて深在腫瘍を治療することが物理的に可能である。

このように、臓器が深度によらず均一に照射され、管球近傍の皮膚が深部や対側の皮膚よりも多く照射されない、といった状態は可能であろうか?この問題は、以下のように考えて答えることができる。一般にX線の吸収は、体内密度に反比例する。骨、筋肉など人体の様々な臓器の比重が、一定のコントラストを作る。このコントラストは、X線が選択的に、筋肉を多く透過し、骨には強く吸収されるような場合に特に明瞭となる。この乾板や透視板上の大きな陰影の差は診断に利用されている。

しかし放射線が非常に透過性の場合は、骨も強く透過する。この場合、差異はずっと小さくなり、これは透視板や乾板で容易に確認することができる。透視板では、骨と筋肉のコントラストが減少し、いずれも同程度となる。ここで密度が大きく異なる臓器について述べたことは、もともと透過性がほとんど違わない臓器にも適用できる。このように筋肉と骨の間にほとんどコントラストがないような状態では、腫瘍とその周囲の脂肪、筋肉の線量、あるいはその吸収は、完全に均一と見なすことができる。

従って、管球から同じ距離にある組織の吸収差は、もはや存在しない状態となる。

X線の作用は、距離の二乗に比例して減弱する。管球から2倍の距離にある部分は、 $1/4$ の放射線作用しか受けず、従っておそらく治療効果も $1/4$ である。この二乗減衰の法則ため、ある程度の距離では放射線は、管球距離に対して狭い範囲では一定と見なすことができる。光の法則で単純、極端な例を考えれば、これは明らかである。乾板を光源から1m、2m離すと、当然4倍の当然光度差となる。しかし、光源から100歩と101歩の距離では、あるいは2mと2m1cmの距離では、輝度の違いはない。距離の差が、光源からの距離に対して小さければ、その放射線は事実上均一とみることができる。

作用させる領域の深さが、たとえば皮膚の下5cmとする。前述のように、皮膚で大部分が吸収されず、高透過性のために組織内に均等に照射され、吸収されれば、1.5mあるいはさらに短い距離でも、深部の放射線は完全に均一と考えることができる。

照射領域の深さに比して十分大きな距離を選べば、この領域の照射は均一と考えられる。前述の線質に関する条件が満たされれば、領域の各層で均一に吸収され、均一な治療効果が得られると考えられる。組織間の放射線吸収に有意の差がなく、かつ照射領域の深度に比して距離が十分大きいことが絶対的に保証された設定を行なえば、目標とする照射の均一性は達成できる。

硬い管球を使用しても、強力な化学作用をもつ軟線が皮膚を照射して、ここに深部よりも強い反応を来たさないことを完全に保証するためには、皮膚(あるいは照射経路上)に、薄い強力な吸収物質(鉛板)を置くこともできる。これによって、深部効果が現れる前に皮膚に強い反応確実に現れないようになる。以上のことから、物理学的観点から適切な設定を行なえば、深在病変を皮膚病変と全く同等、あるいはそれよりも良好に照射できると結論できる。

しかしこれは、最初の必要条件、この非常に重要な問題への初めの一歩である。

もちろん装置を再設計する必要があるが、今日の技術をもってすればここで要求は満足できるものである。我々は、硬い管球を数時間にわたって、患者に無音で、監視不要で稼働させでき、真空度や線質が大きく変動せず、また制御しうるような装置を作ることができる。線量は、本稿前半で述べたような点を考慮して、長時間持続する必要がある。皮膚には数分で照射するのが一般的な放射線を、ここでは非常に弱く、緩徐に、数時間かけて照射する。当然のことながら、患者は床上に静かに仰臥し、管球の光を感じることもない。正常部分をX線非透過性のAlsberg膏で被覆するのもよい。

著者は、個人的に、あるいはその収益の大部分が科学的に利用されている科学技術団体(アシャフェンブルク電気技術研究所)を通じて、力のおよび限りこのような方向性で装置、技術の発展を支援する用意があることを付言しておきたい。

深在病変の放射線照射が可能かという議論については、まず必須の条件として近似的であっても線量を物理的に測定できることであるが、次いで「皮膚に介在組織に火傷を起こさずに深在病変に有効な線量を届けることが物理学的に可能か?」という問題がある。この問題の答は、可能であるという点に疑念はない。ただし、表在の皮膚、介在層が深部病変にくらべて少なくとも有意に照射されないように、大幅に設定を手直しする必要がある。これによって、いわゆる一定の選択的作用を得ることができる。現時点では、健常組織に発生した炎症病変の治癒後に(軽度の皮膚炎は通常再発がおこる前に治癒する)放射線照射を繰り返すことが、健常な成熟細胞の抵抗性が高いことによって可能かという点については、評価できないが、あり得ないことではないと思われる。

しかしいずれにせよ、この最初の一歩が、数多くの実験、特に動物実験を経て、深在病変、特に悪性腫瘍の正しいシステムティックな照射方法の問題に、物理学的な観点からヒトにおいてアプローチできる展望を与え、困難はあっても近い将来、この非常に暗澹たる、しかし期待のもてる医学の領域にさらなる一步を加えることができるであろう。